

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-355540
(43)Date of publication of application : 26.12.2000

(51)Int.Cl. A61K 31/4439
A61K 9/28
A61P 1/04
A61P 43/00
A61K 47/02
A61K 47/30
A61K 47/38
// C07D401/12

(21)Application number : 11-110462
(22)Date of filing : 19.04.1999

(71)Applicant : EISAI CO LTD
(72)Inventor : UKAI KOJI
ICHIKAWA MASAMI
KATO TAKASHI
SUGAYA SACHIKO
SUZUKI YASUYUKI
AOKI SHIGERU
KATO AKIYOSHI
KAWAMURA MASAO
FUJIOKA MASARU

(30)Priority

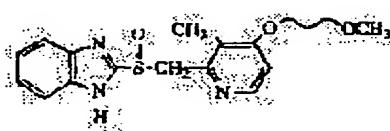
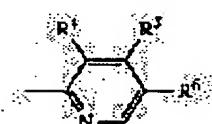
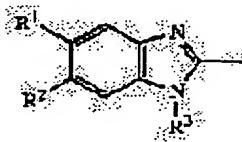
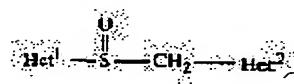
Priority number : 10109288 Priority date : 20.04.1998 Priority country : JP
11105797 13.04.1999 JP

(54) STABILIZED COMPOSITION COMPRISING BENZIMIDAZOLE-BASED COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition capable of further stabilizing a solid drug preparation for internal use comprising a benzimidazole-based compound by formulating the benzimidazole-based compound and a specific substance.

SOLUTION: This composition is obtained by formulating (A) a benzimidazole-based compound of formula I (Het1 is of formula II; Het2 is of formula III; R1 and R2 are each H, methoxy or difluoromethoxy; R3 is H or sodium, R4 to R6 are each H, methyl, methoxy, methoxypropoxy or trifluoroethoxy) (e.g. rabeprazole of formula IV) with (B) a substance selected from e.g. a sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, crospovidone, at preferably 0.01–20 pts.wt per pt.wt. of the ingredient A. It is also possible to make a drug preparation by coating a core composed of the above composition with an intermediate film, enteric film or moistureproof film.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection].

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2000-355540
(P2000-355540A)

(43)公開日 平成12年12月26日(2000.12.26)

(51)Int.Cl.
A 6 1 K 31/4439
9/28
A 6 1 P 1/04
43/00
A 6 1 K 47/02

識別記号

F I
A 6 1 K 31/44
9/28
31/00
47/02

テ-マコード(参考)
6 1 3 4 C 0 6 3
4 C 0 7 6
6 0 1 C 4 C 0 8 6
6 4 3 D

審査請求 未請求 請求項の数14 O.L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-110462

(22)出願日 平成11年4月19日(1999.4.19)

(31)優先権主張番号 特願平10-109288

(32)優先日 平成10年4月20日(1998.4.20)

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(31)優先権主張番号 特願平11-105797

(32)優先日 平成11年4月13日(1999.4.13)

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 鵜飼 宏治

岐阜県岐阜市薮田南3-3-1 STEP
上203

(72)発明者 市川 正己

茨城県土浦市常名4016-129

(72)発明者 加藤 隆

茨城県つくば市吾妻3-16-2 セラヴィ
203

(72)発明者 苛谷 幸子

茨城県つくば市松代3-305-302

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定化したベンズイミダゾール系化合物含有組成物

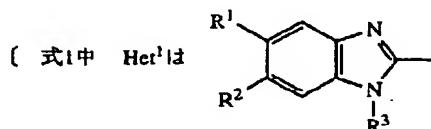
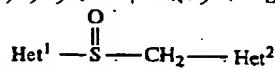
(57)【要約】

【目的】ベンズイミダゾール系化合物の化学的に安定な
製剤を提供する。

【構成】ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ
金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリ
ウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレ
トゴリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロ
キシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれ
る1種以上の物質を配合してなる組成物。

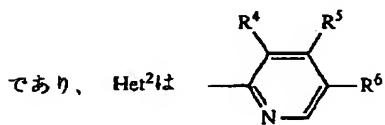
【特許請求の範囲】

【請求項1】下記構造式(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ア*



* ルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物。

【化1】



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。】

(式1)

【請求項2】ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール又はそのアルカリ金属塩である請求項1記載の組成物。

【請求項3】ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩と、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及び/又はクロスボビドンとの配合比率がベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して総量で0.01~20重量部である請求項1記載の組成物。

【請求項4】式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤。

【請求項5】式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤。

【請求項6】式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアス

20 パラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【請求項7】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物

【請求項8】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物

【請求項9】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤

【請求項10】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤

【請求項11】ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1) クロスボビドンと2) 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【請求項12】クロスボビドンを配合した請求項8記載の組成物又は請求項9~11記載の核に、抗酸化剤を配合させてなる安定な組成物又は製剤

【請求項13】水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【請求項14】水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中

で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤。

【発明の詳細な説明】

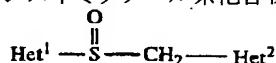
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩を含有する内服用固形製剤に関する。

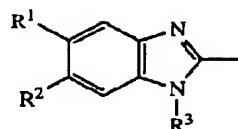
【0002】

【従来の技術】ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び/又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-2

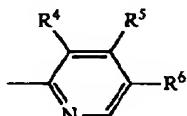
58320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含*20



[式1中 Het¹は



であり、Het²は



であり、R¹およびR²は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³は水素及びナトリウムから選択され、R⁴、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシ及びトリフルオロエトキシから選択される。]

(式1)

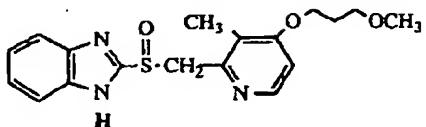
【0005】さらに、本発明は式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロススポビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。また、本発明は式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロススポビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明は、また、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭酸ナトリ

ウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロススポビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

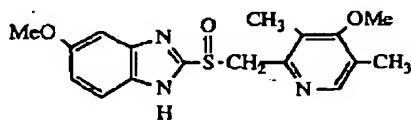
【0006】防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物にも有用である。即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤である。また、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

【0007】本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラン*

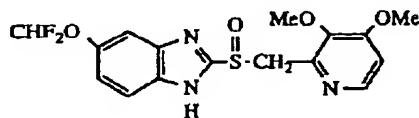
* ソプラゾールまたはそのナトリウム塩、カリウム塩等を挙げることができる。各化合物の構造式を式3に示す。
【化3】



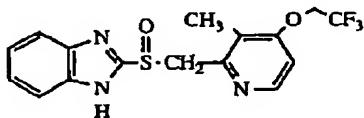
ラベプラゾール



オメプラゾール



パントプラゾール



ランソプラゾール

(式3)

以下、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

【0008】本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等に開示される方法により製造することができる。

【0009】本発明における炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びヒドロキシプロピルセルロースは日本薬局方収載品であり、市販のものを容易に入手できる。アミノアルキルメタクリレートコポリマーEは日本薬局方外医薬品規格に収載されており、容易に入手可能である。また、クロスボビドンは医薬品添加物規格に収載されている物質であり、粒径の異なる種々のグレードの市販品を容易に入手可能であるが、必要に応じてハンマーミル等の粉碎装置を用いて粒径を調整できる。本発明におけるベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質との配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して総量で0.01~20重量部であり、好ましくは0.01~10重量部ある。本発明においては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸

化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンを単独で用いることもできるし、またこれらを2種以上組み合わせて用いることができる。これらのうち、ベンズイミダゾール系化合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合することが効果的であり、ベンズイミダゾール系化合物に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合すると更に効果的である。この物質の組み合わせにおいて、配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.01~20重量部であるが、望ましくは、クロスボビドンが0.5~5重量部、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムが0.01~2重量部である。

【0010】ベンズイミダゾール系化合物は、加温・加湿保存条件下における分解時には、特に色の着色変化が大きく認められる。本発明における上記の種々の添加剤を配合した組成物及び/又は製剤は、含量安定性の向上だけでなく、着色変化を抑制するという極めて顕著な効果を有している。

【0011】本発明に係るベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシ

ロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる組成物を用いて製剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤としてはクロスボビドンを用いることが望ましい。また、一般に崩壊剤として用いられるクロスボビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、膨潤力を減少させる事ができることが知られている。微粉碎化した粒径の小さいクロスボビドンは、本発明においてはベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（通常は10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化したクロスボビドンの平均粒径は、数 μm ～50 μm 、4 μm ～50 μm がさらに望ましい。したがって、本発明に係る組成物又は製剤において、クロスボビドンは、平均粒径が数 μm ～50 μm 、好ましくは4 μm ～50 μm の粒径の小さい微粉クロスボビドンを使用することが望ましい。もちろん、微粉クロスボビドンと通常のクロスボビドンを併用してもよい。また、クロスボビドン中には、製造メーカーやロットにより異なるものの、不純物として極微量の過酸化物を含んでいることが多い。ベンズイミダゾール系化合物は酸化されやすい性質を有する為、クロスボビドンとの配合時には、抗酸化剤を含有させてもよい。抗酸化剤は、例えば、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミンE類、ロンガリット、チオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、アセチルシスティンなどが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

【0012】また本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明において、核とは、錠剤、顆粒剤などを意味する。また、本発明は、精製白糖、白糖・デンプン混合物若しくは結晶セルロース等から成る球状顆粒をシード顆粒として、ベンズイミダゾール系化合物と炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を層積又はコーティングしてなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤も含むものである。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ちに分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む核に腸溶性の物質を被覆した製剤

とする必要があるのである。

【0013】さらに本発明は、式1で示されるベンズイミダゾール系化合物に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない物質である。不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

【0014】本発明は、また、上記の腸溶性皮膜を被覆した製剤に、防湿性皮膜を被覆してもよい。防湿性皮膜とは、水蒸気の通過を抑制する皮膜のことであり、機能的には、皮膜自体が水蒸気の透過性を抑制する皮膜や皮膜中に水蒸気を捕獲して内部への水蒸気の流入を抑制する皮膜等が挙げられる。防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物への水分の侵入を防御して安定性を向上させると共に、微粉碎化したクロスボビドンの吸湿時の膨潤に由来する錠剤のひび割れや変形を防止する機能を有している。防湿性皮膜は、水溶性皮膜でも水不溶性皮膜でも良く、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、HA三共（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸、フマル酸の混合物）、ポリビニルアルコールなどから成る皮膜や、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース誘導体を1種以上配合してなる皮膜、及び/又は白糖を主成分とする糖衣皮膜などが挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

【0015】防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物にとどまらず、同様の化学的性質を有する薬物を含有する製剤にも有用である。即ち、水分存在下で分解が促進され、且つ胃酸との接触時にも分解促進が認められる薬物を含有する製剤において、効果が顕著に認められる。即ち、本発明は、水分存在下で分解が促進され且つ胃酸中で化学的に不安定な薬物を配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆し、更に防湿性皮膜を被覆した製剤であ

る。また、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の間に、中間皮膜を被覆してもよい。

【0016】本発明においては、式1で表されるベンズイミダゾール系化合物が、ラベプラゾールである場合に、特に優れた効果を示す。即ち、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。また、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に、1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物である。クロスボビドンは、前述のように、平均粒径を数 μm ～ $50\mu\text{m}$ に微粉碎したものを使用することが好ましい。また、抗酸化剤は、前述のようにクロスボビドン中に含まれる極微量の過酸化物の影響を防止する為に添加してもよい。したがって、ラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物中に、抗酸化剤を配合してもよい。

【0017】本発明は、また、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。さらに、本発明は、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤である。本発明は、また、好ましくは、式3で示されるラベプラゾール又はそのアルカリ金属塩に1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆し、次に防湿性皮膜を被覆した製剤である。

【0018】本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合し、賦形剤を加えて乾式又は湿式造粒を行い、必要に応じてクロスボビドン等の崩壊剤を加えて打錠し製することができる。また、例えば、ベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩に、炭

酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を高密度に配合したベンズイミダゾール含有顆粒とベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ顆粒を調製後に、両顆粒を混合し、必要に応じてクロスボビドン等の崩壊剤を加えて打錠してもよい。もちろん、これらの方法に限定される訳ではない。具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム100g、炭酸ナトリウム30g、マンニトール130gを混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロースを徐々に加えて造粒し、乾燥後24メッシュ篩で篩過する。これにクロスボビドン30g、ステアリン酸カルシウム2gを加えて混合後打錠して1錠135mgの錠剤を得ることができる。この錠剤に、流動層装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーの水/エタノール溶液を噴霧して中間皮膜を施した腸溶錠を製造することができる。

【0019】

【発明の効果】本発明によると非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物の安定化が可能である。その効果例を以下に示す。

実験例

ラベプラゾールナトリウム50mgと下記の表に示す添加剂450mgを乳鉢で混合した。これを透明なガラス瓶に入れ、冷所、60°C及び40°C相対湿度75%で1週間保存し、高速液体クロマトグラフィーにより含量を測定した。冷所保存品の含量を100%としたときの各条件下における残存率を表1から3に示した。また、色の着色変化について目視で評価した。ラベプラゾールナトリウムは、表1では非晶質、表2と表3では結晶質を使用した。なお、表1においては対照として非晶質ラベプラゾールナトリウム単独のほかに崩壊剤として使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（表中L-HP Cと表示）を配合したものを用い、表2においてはさらに制酸剤として使用されるアルカリ性無機塩である水酸化アルミニウム（表中Al(OH)3と表示）を配合したもの用い、表3においては結合剤として用いられるポリビニルピロリドン（表中PVPと表示）を配合した試料を用いた。

【0020】

【表1】

11

12

表1 ラベプラゾールナトリウム(非晶質)の接触試験		
	60°C	40°C-75%RH
対照 ラベプラゾールナトリウム(非晶質)	99.1	93.9
ラベプラゾールナトリウム+L-HPC	80.4	73.3
本願 ラベプラゾールナトリウム+クロスボビドン	98.1	90.4

単位:%

【0021】

* * 【表2】

表2 ラベプラゾールナトリウム(結晶質)の接触試験		
	60°C	40°C-75%RH
対照 ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	99.8	91.8
ラベプラゾールナトリウム+L-HPC	62.2	75.0
ラベプラゾールナトリウム+Al(OH)3	36.9	26.2
本願 ラベプラゾールナトリウム+クロスボビドン	93.3	89.5
ラベプラゾールナトリウム+Na2CO3	99.1	90.3
ラベプラゾールナトリウム+Arg·Asp	97.5	90.7

単位:%

【0022】

※ ※ 【表3】

表3 ラベプラゾールナトリウム(結晶質)の接触試験		
	60°C	40°C-75%RH
対照 ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	97.3	86.9
ラベプラゾールナトリウム+PVP	89.5	67.7
本願 ラベプラゾールナトリウム+		
ヒドロキシプロピルセルロース	92.0	86.9
ラベプラゾールナトリウム+Na2CO3	93.0	82.8
ラベプラゾールナトリウム+NaOH	91.6	98.8
ラベプラゾールナトリウム+KOH	92.6	96.8
ラベプラゾールナトリウム+オイドラギットE	102.4	86.0
ラベプラゾールナトリウム+K2CO3	104.5	81.3

単位:%

本願発明に係る配合試料の着色変化は、いずれも対照と比較して小さいかつた。さらに、表1～3の含量安定性の結果から、本願発明に係る炭酸ナトリウム（表中Na2CO3と表示）、炭酸カリウム（表中K2CO3と表示）、水酸化ナトリウム（表中NaOHと表示）、水酸化カリウム（表中KOHと表示）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（表中オイドラギットE（登録商標）と表示）、アルギニン・アスパラギン酸塩（表中Arg·Aspと表示）、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンは、ベンズイミダゾール系化合物を安定化することが★

★明らかである。

【0023】錠剤中の炭酸ナトリウムの効果

下記に示す実施例4～9で得られた炭酸ナトリウム添加量の異なる錠剤を、40°C相対湿度75%で1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表4に示した。

30 【0024】

【表4】

表4 湿式造粒法による錠剤処方の安定性評価		実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
(1週間)		99.4	99.0	98.7	99.4	99.5	98.9
冷所	93.8	85.7	85.1	92.5	92.8	95.5	
40°C-75%RH							
(1ヶ月)		99.7	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6
冷所	97.8	98.5	98.3	99.2	99.3	99.3	
25°C-75%RH							

単位:%

【0025】炭酸ナトリウムの添加量に依存して錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量安定性が向上することから、本発明における炭酸ナトリウムの添加効果は明らかである。

【0026】錠剤中のクロスボビドンの効果

下記に示す実施例10～12で得られたクロスボビドン粉末の添加量の異なる錠剤を、40°C相対湿度75%で

1週間保存した後に、高速液体クロマトグラフィーにより測定した錠剤中のラベプラゾールナトリウム含量を表5に示した。また、錠剤の色の変化に関しては、クロスボビドン粉末の添加量が多いほど、錠剤の着色変化が少なかった。

【0027】

【表5】

13

表5 混式造粒法によるクロスボビドン添加錠剤の安定性

	処方	実施例10	実施例11	実施例12
(1週間)				
希所 40°C-75%RH	99.7 97.8	99.7 98.5	99.7 98.3	
(1ヶ月)				
冷所 40°C-75%RH	99.4 83.8	99.0 85.7	98.7 85.1	

単位: %

クロスボビドンを添加するとベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

【0028】錠剤中の微粉化クロスボビドンの効果

下記に示す実施例16～18で得られた平均粒径の異なるクロスボビドンを添加した錠剤の厚さを、冷所及び25°C相対湿度75%で各々1ヶ月保存した後に測定し、25°C相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、平均粒径5.1μm、1.2μm、6μmのクロスボビドンを含有する錠剤の膨張率は、各々、1.61、1.48、1.43であった。クロスボビドンは、平均粒径の小さい微粉にするほど、錠剤の膨潤度が減少する為、錠剤の膨張に起因するひびわれや変形が少なくなる。したがって、クロスボビドンの微粉化が、錠剤の形状の安定性向上に寄与することは、明らかである。

【0029】腸溶性皮膜を被覆した製剤に施した防湿性皮膜の効果

下記に示す実施例19～20で得られた腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤を、25°C相対湿度75%で1週間保存した後に、錠剤中のラベプラゾールナトリウムの類縁物質量を高速液体クロマトグラフィーで測定した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した錠剤の類縁物質量は、各々、2.88%、2.23%であった。腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して同等若しくはそれ以上の安定性を有することは、明らかである。

【0030】下記に示す実施例21～23で得られたブラセボ錠剤の厚さを、冷所及び40°C相対湿度75%で各々1週間保存した後に測定し、40°C相対湿度75%保存錠剤の冷所保存錠剤に対する膨張率を評価した。その結果、腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤に白糖から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤、腸溶性皮膜被覆錠剤にHA(三共)(ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、タルクの混合物)から成る防湿性皮膜を被覆した錠剤の膨張率は、各々、1.15、1.03、1.12であった。腸溶性皮膜と防湿性皮膜の両者を被覆した製剤は、腸溶性皮膜被覆錠剤と比較して保存時の錠剤の膨潤度が小さい為、錠剤の形状の安定性が向上することは、明らかである。

【0031】ベンゾイミダゾール系化合物を含有する核部分に添加する抗酸化剤の効果下記に示す実施例24～26で得られた、含有過酸化物量の異なるクロスボビド

ンを添加した錠剤を用いて、高速液体クロマトグラフィーにより錠剤中のラベプラゾールの類縁物質量を測定した。その結果、過酸化物含量が18ppm、190ppm、3

10 10ppmであるクロスボビドンを添加した錠剤の初期類縁物質量は、各々0.65%、0.88%、1.13%であり、クロスボビドン中に含有される過酸化物量が多いほど、ラベプラゾールナトリウムの分解が促進され類縁物質量の増加が認められた。

【0032】また、含有過酸化物量が201ppmであるクロスボビドン1gを精粹し、亜硫酸ナトリウムを添加(添加量:未添加、0.02%、0.05%、0.10%

20 %の4水準)してよく混合した後に、混合物中の過酸化物量を日本薬局方記載の試験法に従って測定した。その結果、亜硫酸ナトリウムの添加量が、未添加、0.02%、0.05%、0.10%である組成物中の過酸化物量は、各々、201ppm、184ppm、108ppm、0ppmであり、亜硫酸ナトリウム添加量が多くなるほど、過酸化物量の減少が認められた。

【0033】以上のことから、ベンゾイミダゾール系化合物とクロスボビドンを含有する錠剤の核部分に抗酸化剤を添加することにより、製剤中のベンゾイミダゾール系化合物の安定性が向上することは、明らかである。

【0034】

30 【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

【0035】実施例1

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム10g及びマンニトール100gを加え混合しながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2.5gを徐々に加え造粒し、乾燥後篩過してステアリン酸カルシウムを添加し打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠120mgの錠剤を得た。

【0036】実施例2

40 実施例1で得た錠剤に、水エタノールの2:8混合溶媒にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート10gを溶解した溶液を流動層造粒装置を用いてスプレーし腸溶錠を製造した。

【0037】実施例3

実施例1で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液をスプレーした後、実施例2と同様に操作して腸溶錠を得た。

【0038】実施例4～9

ラベプラゾールナトリウム10gに炭酸ナトリウム0～10g及びマンニトール15～90gを各々加え混合し

ながら、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース0.7~2gを徐々に加え攪拌湿式造粒をし、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール100gにエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2gを徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合*

表6 湿式造粒法による錠剤処方

	処方	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	無水Na ₂ CO ₃	-	-	-	5.0	5.0	10.0
	マンニトール	82.0	30.0	20.0	25.0	15.0	20.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	1.0	0.7	1.0	0.7	1.0
(小計)		94.0	41.0	30.7	41.0	30.7	41.0
プラセボ顆粒	マンニトール	-	52.0	62.1	52.0	62.1	52.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	-	1.0	1.2	1.0	1.2	1.0
	(小計)	0.0	53.0	63.3	63.0	63.3	53.0
粉添部	クロスボビドン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	(小計)	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
総計		100.5	100.5	100.5	100.5	100.5	100.5

単位:mg

【0040】実施例10~12

※処方を表7に示した。

粉添クロスボビドン量を0、2.5、5%の3水準となり、その他は実施例4~9と同様の方法で錠剤を得た。※

【0041】

【表7】

表7 湿式造粒法によるクロスボビドン添加の錠剤処方

	処方	実施例10	実施例11	実施例12
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0	10.0	10.0
	無水Na ₂ CO ₃	5.0	5.0	5.0
	マンニトール	25.0	25.0	25.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0
(小計)		41.0	41.0	41.0
プラセボ顆粒	マンニトール	56.9	54.4	52.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.1	1.1	1.0
	(小計)	58.0	55.5	53.0
粉添部	クロスボビドン	-	2.6	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5	1.5
	(小計)	1.5	4.0	6.5
総計		100.5	100.5	100.5

単位:mg

【0042】実施例13~14

表8に示す2处方例に従って、ラベプラゾールナトリウム100gに炭酸ナトリウム0~50g、マンニトール79.3~84.3g、クロスボビドン4.2g及びステアリン酸マグネシウム1.5gを各々加え十分に混合★

★して、直接打錠を行いうるラベプラゾールナトリウム10mg含む1錠100mgの錠剤を得た。

【0043】

【表8】

表8 直接打錠法による錠剤処方

	処方	実施例13	実施例14
	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0	10.0
	無水Na ₂ CO ₃	-	5.0
	マンニトール	84.3	79.3
	クロスボビドン	4.2	4.2
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5
総計		100.0	100.0

単位:mg

【0044】実施例15

ラベプラゾールナトリウム100gに炭酸ナトリウム50g及びステアリン酸マグネシウム2gを各々加えよく混合して乾式圧縮造粒し、主薬顆粒を調製した。また、別に、マンニトール76.3g及びクロスボビドン4.2gを各々加えよく混合してエタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロース2.3gを徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表9に示すようにラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠100mgの錠剤を得た。

ロキシプロピルセルロース2.3gを徐々に加えながら攪拌湿式造粒を行い、プラセボ顆粒を調製した。次に主薬顆粒とプラセボ顆粒を混合し、微量のステアリン酸マグネシウムを粉添後、打錠して表9に示すようにラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠100mgの錠剤を得た。

【0045】

* * 【表9】

表9 処方		乾式造粒法による錠剤処方 実施例15
主薬顆粒	ラベプラゾールナトリウム(結晶質)	10.0
	無水Na ₂ CO ₃	5.0
	ステアリン酸マグネシウム	0.2
	(小計)	15.2
プラセボ顆粒	マンニトール	76.8
	クロススポビドン	4.2
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.3
	(小計)	83.3
粉添部	ステアリン酸マグネシウム	1.5
	総計	100.0

単位:mg

【0046】実施例16～18

ラベプラゾールナトリウム100gに平均粒径の異なる
クロススポビドン527g及びヒドロキシプロピルセルロ
ース20gを混合し、3gのステアリン酸マグネシウ
ムを粉添後、打錠して表10に示すようにラベプラゾー
ルナトリウムを10mg含む1錠65mgの錠剤を得た。※

※尚、使用したクロススポビドンは、BASF社の製品であ
り、その平均粒径は、コリドンCL(51μm)、コリ
ドンCLM(12μm)、コリドンCLMのハンマーミ
ル粉碎品(6μm)である。

【0047】

表10 平均粒径の異なるクロススポビドン添加の処方		実施例16	実施例17	実施例18
ラベプラゾールナトリウム		10.0	10.0	10.0
クロススポビドン(コリドンCL)		52.7	-	-
クロススポビドン(コリドンCLM)		-	52.7	-
クロススポビドン(コリドンCLMの粉碎品)		-	-	52.7
ヒドロキシプロピルセルロース		2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム		0.3	0.3	0.3
(小計)		65.0	65.0	65.0

単位:mg

注)平均粒径
クロススポビドン(コリドンCL) : 51μm
クロススポビドン(コリドンCLM) : 12μm
クロススポビドン(コリドンCLMの粉碎品) : 6μm

実施例19～20

ラベプラゾールナトリウムを含有する核部分をエタノー
ルで造粒後、エチルセルロース、クロススポビドン、ステ
アリン酸マグネシウムを含有する水不溶性の中間皮膜を
コーティングした。次に、更なる皮膜を施すことによ

り、腸溶性皮膜被覆錠剤と腸溶性皮膜、防湿性皮膜の両
者を被覆した錠剤を得た。尚、処方は、表11に示し
た。

【0048】

【表11】

表11 腸溶性剤及び防湿性皮膜を施した製剤の処方

	処方	実施例19	実施例20
核部分	ラベプラゾールナトリウム マンニトール クロスポビドン 水酸化ナトリウム 無水炭酸ナトリウム ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸マグネシウム	10.0 36.2 15.6 0.1 5.0 2.0 1.1	10.0 36.2 15.6 0.1 5.0 2.0 1.1
(小計)		70.0	70.0
中間皮膜	エチルセルロース クロスポビドン ステアリン酸マグネシウム	0.5 1.0 0.1	0.5 1.0 0.1
(小計)		1.6	1.6
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチル セルロースフタレート モノグリセライド タルク 酸化チタン 黄色酸化鉄	8.0 0.8 0.75 0.4 0.05	8.0 0.8 0.75 0.4 0.05
(小計)		10.0	10.0
防湿性皮膜	ヒドロキシプロピルメチル セルロース マクロゴール タルク	- -	3.0 0.6 1.4
(小計)			5.0
総計		81.6	86.6

単位:mg

【0049】実施例21～23

ベンズイミダゾール系化合物を含有しないプラセボ錠と
して、核部分にヒドロキシプロピルセルロースから成る

水溶性中間皮膜を施した錠剤を調製した。この錠剤に腸
溶性皮膜をコーティングした腸溶性皮膜被覆錠剤、腸溶*

*性皮膜被覆錠剤に白糖又はHA(三共)から成る溶液を
20スプレーした防湿性皮膜被覆剤を調製した。尚、処方は表12に示した。

【0050】

【表12】

表12 プラセボ処方

	処方	実施例21	実施例22	実施例23
核部分	マンニトール クロスポビドン(CRLDN CLM) ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸マグネシウム	31.8 27.7 5.0 0.5	31.8 27.7 5.0 0.5	31.8 27.7 5.0 0.5
(小計)		65.0	65.0	65.0
中間皮膜	ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0	3.0
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチル セルロースフタレート モノグリセライド タルク 酸化チタン 黄色酸化鉄	8.0 0.8 0.75 0.4 0.05	8.0 0.8 0.75 0.4 0.05	8.0 0.8 0.75 0.4 0.05
(小計)		10.0	10.0	10.0
防湿性皮膜	白糖 HA(三共)*	- -	10.0 -	- 10.0
総計		78.0	88.0	88.0

単位:mg

注: HA(三共)*
ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
マクロゴール、タルクの混合物

【0051】実施例24～26

ラベプラゾールナトリウムと過酸化物量の異なるクロス
ポビドン、水酸化ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含有
する錠剤を、表13の処方に従って、湿式造粒法により

40 得た。

【0052】

【表13】

表13 過酸化物含量の異なるクロスポビドンを含有する处方

处方	実施例24	実施例25	実施例26
ラベプラゾールナトリウム	10.0	10.0	10.0
マンニトール	36.9	36.9	36.9
クロスボビドン(INF-10) *1	14.0	-	-
クロスボビドン(INF-10) *2	-	14.0	-
クロスボビドン(コリドンCLM) *3	-	-	14.0
クロスボビドン(コリドンCL)	14.0	14.0	14.0
水酸化ナトリウム	0.5	0.5	0.5
無水炭酸ナトリウム	2.5	2.5	2.5
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.1	1.1	1.1
(計)	70.0	70.0	70.0

単位:mg

注)

クロスボビドン(INF-10) *1 : (過酸化物含量:18ppm)

クロスボビドン(INF-10) *2 : (過酸化物含量:190ppm)

クロスボビドン(コリドンCLM) *3: (過酸化物含量:310ppm)

【0053】実施例27

ラベプラゾールナトリウム30gに微粉クロスボビドン43.5g、ヒドロキシプロピルセルロース6gを加え十分に混合しながら、水酸化ナトリウムのエタノール溶液（水酸化ナトリウム1.5gをエタノールに溶解させた溶液）を徐々に加え造粒し、乾燥後、小型スピードミルで整粒する。整粒顆粒に、3%のクロスボビドンと1.6%のステアリン酸マグネシウムを添加し混合して20打錠し、ラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠70mgの錠剤を得た。

【0054】実施例28

実施例27で得た錠剤に、流動層造粒装置を用いてヒド*

* ロキシプロピルセルロースと微量のステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液をコーティングし、中間皮膜2mgが層積された錠剤を得た。次に、中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、モノグリセライド、タルク及び酸化チタンを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜10mgが被覆された腸溶錠を得た。

【0055】実施例29

実施例28で得た腸溶錠に、流動層造粒装置を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール6000及びタルクを含有する精製水をスプレーし、防湿性皮膜5mgが被覆された錠剤を得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷
A 61 K 47/30
47/38
// C 07 D 401/12

識別記号

F I
A 61 K 47/30
47/38
C 07 D 401/12

「マーク」(参考)

(72) 発明者 鈴木 康之
茨城県つくば市上横場2520-4
(72) 発明者 青木 茂
岐阜県羽島郡川島町緑町2-15
(72) 発明者 加藤 晃良
茨城県つくば市松代5-2-27
(72) 発明者 河村 政男
埼玉県本庄市下野堂67-13

(72) 発明者 藤岡 賢
愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39-1
F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01
4C076 AA45 BB01 CC16 DD25 DD30
DD37 DD38 DD41 DD51 EE13
EE32 FF25
4C086 AA01 BC39 GA07 GA08 MA03
MA05 MA34 MA52 NA03 ZA68
ZC41